

THESIS

MUNICH

1966

**Beziehungen zwischen Magen- und Pankreassekretion
beim Menschen**

Norbert Klaus Demmler

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0036

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN MAGEN- UND PANKREASSEKRETION
BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Klaus D e m m l e r
aus Wasserburg /Inn

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. M.M. FORELL
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1966

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

I N H A L T

A. EINLEITUNG:

- I. Steuerung der Magensekretion (nerval, chemisch, hormonell)
- II. Steuerung der Pankreassekretion (nerval, chemisch, hormonell)
- III. Themastellung

B. LITERATUR

- I. Gegenseitige Beeinflussung:
 1. Einfluß des Magens auf die Pankreassekretion
 2. Einfluß des Pankreas auf die Magensekretion
- II. Bekannte gemeinsame Krankheitsbilder von Magen und Pankreas:
 1. auf Grund der anatomischen Lage
 2. bei endokrinen Erkrankungen
 3. bei Infektionskrankheiten
 4. Zollinger-Ellison-Syndrom
- III. Gemeinsame Hyper- und Hypofunktionszustände:
 1. gemeinsame Hyperfunktionszustände:
 - a) bei Hyperparathyreoidismus
 - b) Zollinger-Ellison-Syndrom
 2. gemeinsame Hypofunktionszustände:
 - a) bei Hypothyreose
 - b) funktionelle Pankreasinsuffizienz
 - c) durch Carboanhydaseinhibitoren
 - d) bei Hypoglykämie

C. METHODIK

D. EIGENE BEOBACHTUNGEN AM MENSCHEN

- I. Magensaftabgabe während Pankreassekretion:
 1. Aufstellen von Normalwerten für Magensaftvolumen und freie Säure (mval/l)
 2. Vergleich von Konzentration (mval/l) und Gesamtproduktion (val) der freien Säure
- II. Der Einfluß von Cecekin und Sekretin auf die Magensaftabgabe :
 1. der Einfluß von Cecekin
 2. der Einfluß von Sekretin
- III. Pankreassekretion bei Hyperaciden
 1. allgemeine Ergebnisse
 2. Einzelergebnisse

IV. Pankreassekretion bei Sub- und Anaciden:

1. allgemeine Ergebnisse
2. Einzelergebnisse

V. Vergleich der Pankreassekretion bei Hyperaciden, Sub- und Anaciden

VI. Verhalten der einzelnen Komponenten des Pankreassekretes bei Anwesenheit von Magensaft allein und von Magensaft und Galle im Duodenum

E. IN VITRO VERSUCHE

I. In vitro Versuche über den Einfluß von Magensaft auf das Pankreassekret

1. saurer Magensaft
2. alkalischer Magensaft

II. Der Einfluß von synthetischer HCl auf das Pankreassekret

III. Veränderungen bei Anwesenheit von Galle

F. DISKUSSION

I. Der Einfluß von Sekretin und Cecekin auf die Magensekretion

II. Der Einfluß von Säure auf die Pankreassekretion,

1. Gesamtbeurteilung der Pankreassekretion von An- und Subaciden und Hyperaciden
2. Der Einfluß von Magensaft auf das Pankreassekret:
 - a) im Duodenum
 - b) bei in vitro Versuchen
3. Auffallende Einzelercheinungen bei Sub- und Anaciden und Hyperaciden

G. ZUSAMMENFASSUNG

H. LITERATURANGABE

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

I. STEUERUNG DER MAGENSEKRETION (nerval, chemisch, hormonell)

Der Vorgang der Magensekretion wird nach der Schule Pawlows in drei Phasen zerlegt, die erste, psychische, cephalische oder reflektorische, die zweite, gastrische oder chemische und die dritte, intestinale oder Darmphase.

Die Sekretion der ersten Phase entsteht durch einen bedingten Reflex, der von einem Sinnesorgan über die Hirnrinde verläuft und auf diesem Wege über den Vagus an das Drüsenparenchym des Magens gelangt. Auf diese Weise kommt die Saftproduktion durch Geruch, Anblick, Geschmack oder durch das Denken an schmackhafte Speisen in Gang. Reizt man bei Tieren den Vagus, so erhält man ein fermentreiches Sekret (Rein 1960).

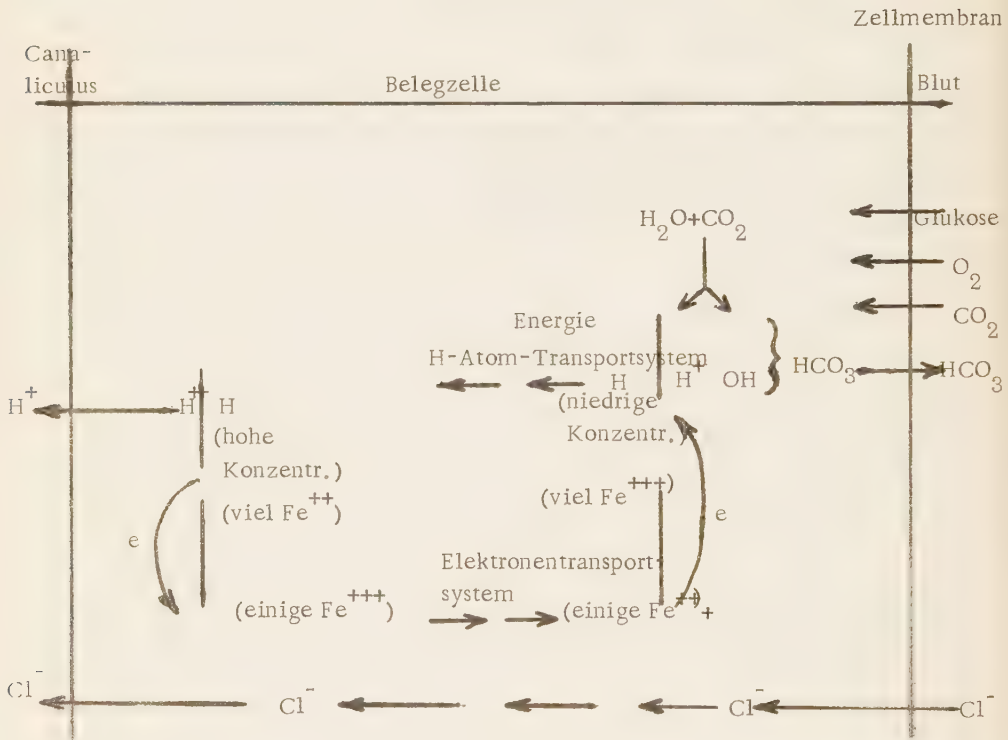
Zum Zustandekommen der zweiten Phase müssen die Speisen in den Magen gelangen. Die in ihnen enthaltenen "chemischen Erreger" (z.B. Fleischextraktivstoffe, Kaffee, Alkohol) wirken auf die Antrumschleimhaut. Dort wird nach Edkins ein Hormon, das Gastrin aktiviert, das auf dem Blutwege an die Fundusdrüsen gelangt und diese zur Säuresekretion bewegt. Dementsprechend fällt die zweite Phase nach völliger Entfernung des Antrums aus. Komarov (1938, 1942) zeigte, daß dieses Hormon des Antrums ein Protein darstellt.

Unlängst isolierten Gregory und Tracy (1964) zwei reine Gastrine (I und II) aus dem Antrum von Hunden, womit die Erforschung ihrer Eigenschaften auf den Menschen möglich geworden ist. Gastrin und Histamin können fast nur die HCl-Produktion anregen, nur sehr wenig die der Enzyme. Beide Substanzen sind sicher nicht identisch (Rein 1960).

Untersuchungen im Tierexperiment haben ergeben, daß die HCl-Produktion an die Belegzellen des Magenfundus gebunden ist. Diese Zellen sind von einem äußerst feinem Kanalnetz durchzogen (Canaliculi), das in die Krypten mündet (Rein 1960). Nach Davies kann man sich folgende Vorstellung bilden (Abb. 1):

Schema zur HCl-Bildung im Magen:

(nach Crane, Davies und Longimur, Biochem.J. 43, 321, 1948, zitiert nach Rein 1960)



Durch wasserstoffübertragende Fermente wird Wasserstoff an der Kanälchenseite der Belegzellen konzentriert, durch Abgabe eines Elektrons an das Ferri-Ferro-System ionisiert und ausgeschieden. Das Elektron wird zurücktransportiert und steht erneut zur Verfügung, um ein Wasserstoffion des Wassers zu entionisieren, so daß dieses als H-Atom zur Kanälchenwand geliefert werden kann (nach Crane, Davies und Longimur). "Aus den in äquimolarer Menge anfallenden OH-Ionen und der aus dem Stoffwechsel der Zelle oder aus dem Blut stammenden CO₂ werden HCO₃⁻-Ionen gebildet, die ins Blut im Austausch gegen Cl⁻-Ionen abgegeben

werden. Daß diese Bikarbonatbildung mit der notwendigen Geschwindigkeit vor sich geht, wird durch den hohen Gehalt der Zellen an Carboanhydrase ermöglicht. So erklärt sich die der Salzsäureproduktion folgende "Alkaliflut" die Erhöhung des Bikarbonatgehaltes im Blut und die erhöhte Bikarbonatausscheidung im Urin. So erklärt sich weiter, daß durch Hemmstoffe der Carboanhydrase die Salzsäuresekretion fast völlig aufgehoben werden kann" (Rein 1960).

Die dritte oder Darmphase der Magensekretion entsteht nach Babkin durch die Einwirkung von Nahrungssubstanzen vom Duodenum und obersten Dünndarm aus. Auf Anregung durch die Extraktivstoffe im angedauten Speisebrei wird ein Stoff freigesetzt, der ins Blut resorbiert wird und auf die Magendrüsen sekretionsanregend wirkt. Diese intestinale Phase ist bedeutsam, weil in ihr sowohl die HCl - wie auch die Fermentproduktion und damit die verdauende Kraft des Magensaftes gesteigert wird (Rein 1960).

Das Sekretionsprodukt der Magenschleimhaut ist der Magensaft. Seine Hauptbestandteile sind außer Wasser: Wasserstoffionen, Chlorionen und Enzyme. Die Entdeckung der Magensalzsäure erfolgte durch Prout (1824). Die wichtigsten Fermente des Magensaftes sind das Pepsin (Schwanz 1834) und das Kathepsin (Buchs und Freudenberg 1940). Als Bildungsstellen gelten die Hauptzellen.

Das pH-Optimum für Pepsin liegt bei 1,8, das für Kathepsin bei etwa 3,5 - 4. Die Wirkungsspektren beider Fermente überschneiden sich, so daß Eiweiß bei einem pH von etwa 2-6 in Peptone gespalten wird.

Von weniger bedeutungsvollen Fermenten sind erwähnenswert die Magenlipase (Volhard), die sich durch ihr anderes Wirkungsoptimum (pH 5-6) und durch ihre Alkaliempfindlichkeit von der Pankreaslipase unterscheidet, sowie Spuren von Amylase und Nuklease, ferner das Labferment, das die Milchgerinnung bewirkt. Dem von den Deckzellen gelieferten Magenschleim hat schon Claude Bernard die Hauptrolle für den Schutz der Magenwand gegen die peptische Selbstverdauung zugesprochen.

Einen bedeutungsvollen Stoff des Magensaftes stellt der "intrinsic factor" (Castle) dar. Er wird beim Menschen im Gebiet der Fundusdrüsen gebildet (Landbo-Christensen und Plum 1947). In chemischer Bindung mit Vitamin B_{12} ("extrinsic factor") bildet er das antianämische Prinzip (Castle), das die Entstehung der perniziösen Anämie verhütet.

II. STEUERUNG DER PANKREASSEKRETION (nerval, chemisch, hormonell)

Die Reize für die Bauchspeicheldrüse sind vielgestaltig, Fast ebenso mannigfaltig ist die "Antwort der Drüse", d.h. die Zusammensetzung des Bauchspeichels. Die physiologischen Reize können in zwei Gruppen je nach ihrer Wirkungsweise unterteilt werden. Zur einen Gruppe gehören diejenigen, die über nervale Vermittlung wirken, zur anderen die, die humoral übertragen werden. Beide - nervale und humorale - Mechanismen greifen ineinander und ergänzen einander. Im physiologischen Fall sind beide Mechanismen nicht zu trennen.

Als physiologische Saftlocker kommen in Frage:

1. Vagusreiz,
2. Splanchnikusreiz
3. (Magen-)Säure im Duodenum
5. Eiweißabbauprodukte (Peptone) im Duodenum,
6. Wasser im Duodenum

Die Reizung des Vagus und des Sympathicus ist schon sehr lange bekannt (Claude Bernard 1856). Der Sympathicus ist in seiner Wirkung auf die Sekretion des Bauchspeichels schwächer als der Parasympathicus und wahrscheinlich wesentlich durch die Durchblutung bedingt (Richins 1953). Ein Vagusreiz regt die ekbolische Funktion des Pankreas an (s. u.).

Aus der Dünndarmschleimhaut lassen sich zwei Hormone extrahieren, die zur Sekretionsanregung für das Pankreas auf dem Blutweg dorthin gelangen, Sekretin und Pankreozymin.

Sekretin: Im Jahre 1902 beobachteten Bayliss und Starling an einem Hund, daß ein Extrakt aus dem Duodenum eine starke Pankreassekretion hervorrief, wenn man es dem Hund intravenös injizierte. Es handelte sich nach der ersten Beobachtung um einen humoralen Vorgang. Erst 25 Jahre später konnte der hormonale Charakter dieses physiologischen Vorgangs gezeigt werden. Ivy, Farrel und Luetz und Kelezenne, Hallion und Gayet gaben in ein in situ gelassenes oder in ein transplantiertes Duodenum Salzsäure, dabei wurde auch in einem transplantierten Stück des Pankreas eine Sekretion angeregt. Sekretin ruft einen starken Saftfluß des Pankreas mit hoher Bikarbonatkonzentration hervor. Diese Art der Reizantwort wurde von Babkin als hydrokinetische Funktion bezeichnet. Die Menge des Pankreassekretes ist dem Logarithmus der injizierten Hormondosis proportional (Christodouloupoloulos 1961, Delcourt 1961).

Das Sekretin wird in der Mukosa von Duodenum und Jejunum (Friedman,

Thomas 1950) und auch in der Pylorusregion und im Magen-Fundus (Grossmann 1950, Harper 1959) gebildet. Welche Zellen für seine Produktion verantwortlich sind, ist noch nicht bekannt. Nach Grossmann und Ivy (1946) erhöht Sekretin die Wasser- und Bikarbonatausscheidung in den Gangepithelien der Bauchspeicheldrüse.

Pankreozymin: 1943 gewannen Harper und Raper ein Extrakt aus der Schleimhaut vom Duodenum und Jejunum des Schweines. Das zugrunde liegende Hormon Pankreozymin ruft eine starke Pankreassekretion hervor, die im Gegensatz zur Sekretion nach Sekretin eine geringe Saftmenge und Bikarbonatkonzentration, jedoch eine große Enzymausscheidung aufweist. Babkin (1950) sprach von einer akbolischen Funktion. Sie hat ihren Ursprung in den Acinuszellen des Pankreas, dem Bildungsort der Pankreasenzyme Amylase, Lipase, Trypsin und anderer Proteasen. Pankreozymin ruft in den Acinuszellen einen vermehrten Austritt der Zymogengranula hervor. Eine chemisch reine Darstellung des Pankreozymins ist noch nicht gelungen (Harper et al. 1962, Dhariwal et al. 1963). In den Pankreozyminpräparaten ist stets Cholecystokinin vorhanden (Jorpes et Mutt 1959, 1962), ein Hormon, das eine Kontraktion der Gallenblase bewirkt.

Nach Becker werden physiologische Reize von den verschiedenen Bestandteilen des Pankreas adäquat beantwortet: Die Inseln reagieren auf Blutzuckerschwankungen mit Insulinausschüttung, die Acinuszellen auf Pankreozymin oder Vagusreiz mit Bildung ihrer Enzymgranula, die Isthmusepithelien auf Sekretin- bzw. Säurereiz - mit der Durchflutung wässriger Blutbestandteile in das Ausführungssystem, so daß ein wasser- und alkalireicher, aber enzymarmer Bauchspeichel entsteht.

III. THEMASTELLUNG

Magen- und Pankreassekretion werden also ähnlich gesteuert, sei es nerval oder chemisch durch bestimmte Nahrungsstoffe. Beide Sekretionen lassen sich hormonal stimulieren, wenn auch jeweils verschiedene Hormone diesen Effekt erzielen.

Welche Beziehungen ergeben sich nun beim Menschen zwischen der Magen- und der Pankreassekretion ?

B. L I T E R A T U R

I. GEGENSEITIGE BEEINFLUSSUNG

1. Einfluß des Magens auf die Pankreassekretion

Zahlreiche Experimente wurden an Tieren ausgeführt, um einen Einfluß des Magens auf die Pankreassekretion festzustellen.

Zunächst schrieb man dem Magen keinen Einfluß zu:

Pavlov (1902) brachte Säurelösungen in einen Hundemagen, dabei blieb das Pankreas unbeeinflußt, bis die Säure ins Duodenum gelangte. Ivy (1926) legte bei einem Hund eine ösophagoduodenale Anastomose an. In den abgetrennten Magen brachte er Säure und Fleischextrakte. Dabei stieg die im Duodenum gesammelte Saftmenge nicht an. Ivy schloß deshalb, daß der Magen die Pankreassekretion nicht beeinflusst. Hudock und Lawrence (1959) gaben verschiedene Substanzen in eine Magenfistel oder in einen isolierten Magen und fanden dabei beim Kaninchen keine Wirkung auf Saftmenge und Fermentgehalt des Pankreassekretes. Harper und Vass (1941) stimulierten das Pankreas einer Katze mit Sekretin. Waren Protein- oder Stärkelösungen im Magen, so stieg das Pankreassekret nicht zusätzlich an, bis die Lösungen ins Duodenum gelangten.

Wird der Magen eines Hundes oder Menschen gedehnt, so fand White (1960, 1963), daß Saftmenge und Enzymgehalt von Pankreassekret anwachsen, wobei ein Reflex über den Vagus ausgelöst wird. Nach Vagotomie oder Verabreichung von Atropin blieb die Wirkung aus, so schien ein humoral wirksamer Einfluß des Magens auf die Pankreassekretion ausgeschlossen.

Im Gegensatz dazu hatten Blair und Harper (1961) in Extrakten aus der Antrum-mukosa nicht nur Gastrin, sondern auch Pankreozymin nachweisen können. Früher hatten auch Drewyer und Ivy (1929) berichtet, daß Sekretin in geringem Ausmaß vom Antrum ins Blut abgegeben wird.

Blair und Clark (1961) schnitten bei Katzen den Vagus und die Splachnicusnerven durch und unterhielten mit Sekretin eine gleichmäßige Pankreassekretion. Brachten sie nun isotonische Glycerinlösungen oder schwache Säuren in das Antrum, oder dehnten sie es mit einem Ballon, so fanden sie ein auffallendes Anwachsen der Amylasekonzentration, jedoch keine vermehrte Saftmenge des Pankreassekretes. Waren die Versuche auf den Corpus des Magens beschränkt, so stieg die Enzym-

sekretion nicht an.

Harper et al. (1962) sehen einen Zusammenhang zwischen dieser stimulierenden Wirkung des Magens und der Anwesenheit von Pankreozymin in Extrakten von Antrum mukosa. Die Ergebnisse Pasaros und Grossmans (1963) an Pankreastreans-plantaten sprechen ebenfalls dafür, daß eine Stimulation durch das Freisetzen von Pankreozymin aus der Antrum mukosa zustande kommt.

2. Einfluß des Pankreas auf die Magensekretion

Über den Einfluß des Pankreas auf die Magensekretion wurde auch von verschiedenen Forschern berichtet:

So fanden Nothmann und Wendt (1932) eine regulatorische Fähigkeit des Pankreas für die Magenentleerung nach einer Fettmahlzeit. Am Hund bestand dabei eine verzögerte Magenentleerung, wenn das Pankreas nicht entfernt wurde. Sie blieb bei Ligatur der Pankreasgänge unverändert. Nach Pankreastektomie erfolgte die Entleerung wesentlich schneller. Aus den Versuchen schlossen Nothmann und Wendt, daß die normalerweise vorhandene Hemmung der Magenentleerung nach einer Fettmahlzeit vom Pankreas gesteuert wird. Dadurch werde eine für die Fettresorption nachteilige Überlastung des Duodenums mit Fett verhindert.

Nach einem Hormon pankreatischen Ursprungs, das die Magensekretion stimuliert, wird in jüngster Zeit verstärkt gesucht.

Doberneck (1963) hat an Hunden die Beziehungen des Pankreas zum Ulcus duodeni et ventriculi und zur Magensekretion studiert. Ligatur des Pankreasganges, Pankreastektomie oder eine Pankreasfistel nach außen verursachten im Magen Erosionen aber keine wirklichen Ulcerationen. Die Säuresekretion in Magenblindsäcken stieg dabei nicht an. Osborne et al. (1963) konnten dieses Hormon aus Extrakten der Bauchspeicheldrüse von Mensch und Hund nicht nachweisen.

Elliot et al. (1963) gewannen dagegen ein histamin- und insulinfreies Extrakt aus atrophischen Bauchspeicheldrüsen von Hunden, das bei 8 von 16 Versuchen eine vermehrte Säuresekretion aus einer Heidenhain-Pouch-Fistel des Magens bewirkte.

Bei Hunden mit denervierten Magen-Pouch-Fisteln verminderte eine Antrectomie die Säuresekretion und eine darauffolgende Ligatur des Pankreasganges steigerte sie nur mäßig (Jordan, Peterson 1962). Führt man zuerst die Ligatur durch, so trat eine Hypersekretion auf, die durch anschließende Antrectomie vermindert wurde (Kennedy, Hallenbeck 1963).

Eine Entscheidung, ob das Pankreas ein humorales Stimulans für die Magensekretion besitzt, kann nach Hansky (1964) nicht getroffen werden.

II. BEKANNTE GEMEINSAME KRANKHEITSBILDER VON MAGEN UND PANKREAS

1. auf Grund der anatomischen Lage

Bei "banalen" Gastro-Enteritiden ist das Pankreas gelegentlich mitbetroffen (Katsch 1958). Bei den chronischen Pankreopathien handelt es sich häufig um Begleitkrankheiten, die besonders mit Erkrankungen der benachbarten Organe, also des Magens, der Leber u. der Gallenblase aufzutreten pflegen (Katsch 1949). Die Kombination von Pankreopathie und Gastritis oder die Trias "Panreopathie-Cholecystopathie-Gastritis" gehören deshalb zu den häufigsten chronischen Oberbauchsyndromen (Heinsen 1953). Das fibrotische bzw. sklerotische Endstadium der chronischen interstitiellen Pankreatitis ist nicht selten mit einer Lebercirrhose und anciden Gastritis verbunden (Katsch 1958).

2. bei endokrinen Erkrankungen

Bei Dysproteinämie bzw. Hypoproteinämie wird der synthetische Aufbau der Fermente, nicht nur der pankreatischen, gestört. Der Bauchspeichel ist das eiweißreichste Sekret. So versteht es sich, daß Pankreasinsuffizienzen bei endokrinen Erkrankungen, die einen katabolen Effekt verursachen, wie dem morbus Addison, der hypophysären Kachexie (Simmond), sekundär auftreten (Katsch).

Ebenfalls bekannt ist das Vorkommen der Achylie des Magens bei inkretorischen störungen (Morbus Basedow, Diabetes mellitus, Addisonsche Krankheit (Hennig 1956)), sowie bei der Periniciosa.

3. bei Infektionskrankheiten

Pankreasentzündungen sind bei sehr vielen Infektionskrankheiten bekannt. Meist entsprechen sie einer bakteriotoxischen Entzündung und sind wohl zur Gastritis bzw. Enteritis-Cholangitis in eine gewisse Parallele zu setzen. Die Erreger können auf drei Wegen ins Pankreas gelangen (Katsch 1958):

- a) kanalikulär, bei Erkrankung der Gallenwege, besonders bei Typhus,
- b) auf dem Lymphweg, bei Choecystopathien und Cholangitiden,
- c) auf dem Blutweg, bei Parotitis epidemica, bei Malaria, bei Brucellosen, bei Scharlach, Masern, bei Paratyphus, bei Amöbendysenterie, bei Hepatitis epidemica, bei infektiöser Mononukleose.

Tuberkulose und Lues sind als seltene Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und des Magens bekannt. In der Mehrzahl der Fälle befüllt die Tuberkulose in diesem Bereich die Mesenteriallymphknoten. Es kann auch eine isolierte Organtuberkulose vorliegen.

Bei der Gastritis der Infektionskrankheiten handelt es sich wahrscheinlich um die Wirkung von Bakterientoxinen (Hennig 1956). Zum Wesen der nach Dysenterie entstehenden Achylie hat Störmer neues Material beigetragen. Er beobachtete in 40 % seiner Ruhrfälle mikroskopisch eine hypertrophische Gastritis, die mit Subacidität, Anacidität oder Achylie einherging. Bei Magenphlegmonen handelt es sich immer um eine bakterielle Entzündung.

4. Zollinger-Ellison-Syndrom

Ein interessantes Krankheitsbild wurde von Zollinger und Ellison beschrieben. Das nach ihnen benannte Zollinger-Ellison-Syndrom hatte in den meisten Fällen maligne Inselzellsarkome (Zollinger 1960). Bei einem geringen Teil handelte es sich um benigne Inselzelltumoren. Weder Natur noch histochemisches Verhalten der Tumorzellen sind bekannt. Einige Farbaaffinitäten mit einem Tumor aus alpha Zellen sind beobachtet worden. Die bemerkenswert gestiegene Magensekretion und die mögliche Entstehung eines Ulcus duodeni oder ventriculi waren Gegenstände mancher Spekulation, bis Gregory et al. (1960) berichteten, daß sie eine gastrin-ähnliche Substanz in einem Pankreasadenom bei einem Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom gefunden hatten. Grossman et al. (1963) und Code (1962) konnten am Hund in diesen Primärtumoren und deren Metastasen gastrinähnliche Aktivität nachweisen.

III. GEMEINSAME HYPER- UND HYPOFUNKTIONSZUSTÄNDE

1. Gemeinsame Hyperfunktionszustände

a) bei Hyperparathyreoidismus

Bekanntlich führt die Hypercalcämie beim Hyperparathyreoidismus zu sogenannten Organmetastasen, das sind Kalkablagerungen, besonders in Magen, Lunge und Niere. Mitunter lassen sich beim Hyperparathyreoidismus peptische Geschwüre im Magen nachweisen, worauf als erster Rogers 1947 aufmerksam machte. Der Mechanismus ist unklar (Elkeles 1953, Lancet 1955, Läubli 1950, Moses 1958, St. Goar 1957). Eine Erklärung könnte eine gesteigerte Magensekretion sein, die durch einen zu hohen Parathormonspiegel im Blut oder durch eine Hypercalcämie hervorgerufen sind. Im Gegensatz zu Babkin (1940) fand Schiffrin (1942) eine vermehrte Pepsinkonzentration in "Pavlov-Fisteln" bei Hunden, die einer Hypercalcämie nach Parathormoninjektion folgte.

Bei Kindern ist eine Hypocalcämie mit einer verminderten Magensekretion verbunden (Babott 1923), während eine intravenöse Injektion von CaCl_2 beim Menschen eine Erhöhung der freien Säurewerte bewirkt (Grant 1941). Entsprechende Untersuchungen an Tieren (Grant 1941, Mahfouz 1959) zeigen dagegen eine verminderte

Magensekretion.

1960 injizierten Donegan und Spiro fünf Menschen Calciumgluconat intravenös und kamen zu dem Ergebnis, daß eine Hypercalcämie die Pepsinproduktion, die freie Säure und das Sekretionsvolumen des Magens vermehrt,

Interessant sind die tierexperimentellen Ergebnisse von Forell (1963), der durch Injektion von Calcium in den Ductus pancreaticus bei Ratten Pankreatitiden erzeugen konnte. Eine überzeugende Erklärung für die Entstehung der Pankreatitis an Versuchstieren bei Hypercalcämie läßt sich noch nicht geben (Potjan 1964). Cope und Mitarbeiter (1962) nehmen an, daß es infolge der Hypercalcämie zu Kalkausfällungen in den Pankreasgängen und damit zu intrapankreatischen Obstruktionen kommt. Der außergewöhnlich häufige Nachweis von Steinen in den Pankreasgängen und im Pankreasparenchym würde dafür sprechen (30 der 66 Fälle). Es ist nicht bekannt, ob es gleichzeitig zu einer Fermententgleisung kommt, also eine Phase der akuten Pankreatitis durchlaufen wird (Creutzfeldt 1963).

b) Zollinger-Ellison-Syndrom

Das zuvor erwähnte Zollinger-Ellison-Syndrom muß bei der gemeinsamen Hyperfunktion von Magen- und Pankreassekretion mit angeführt werden.

2. Gemeinsame Hypofunktionszustände

a) bei Hypothyreose

Eine gemeinsame Hypofunktion von Magen- und Pankreassekretion kann entsprechend der Grundumsatzverminderung bei Hypothyreosen bestehen. Dabei zeigt der gesamte Verdauungstrakt eine stark herabgesetzte Motilität, die zur Obstipation führt. Die Sekretion der Verdauungsdrüsen ist eingeschränkt, der Magensaft sub- oder anacid (Hess 1957).

b) funktionelle Pankreasinsuffizienz

Unter funktioneller Pankreasinsuffizienz stellt man sich eine verminderte Sekretionsleistung z. B. bei Mangel an Magensäure vor. Hierbei soll im oberen Dünndarm zu wenig Sekretin freigesetzt werden. Jedoch konnten Katsch und v. Friedrich (1922) eine gute Pankreasfunktion bei Sub- und Anacidität beschreiben (Äthermethode). Nach Henning (1956) sollte man die Vorstellung von der funktionellen Pankreasinsuffizienz fallen lassen. Dagegen konnten Richman, Lester, Hollander und Dreiling (1954) bei Hunden eine Funktionsminderung des Pankreas nach Totalresektion des Magens aufzeigen.

Pickardt (1965) fand bei subaciden Patienten eine normale Saftsekretion des Pankreas, verminderte Bikarbonatwerte und erhöhte Enzymwerte. Sie nahm eine Störung des physiologischen Sekretinmechanismus an.

c) durch Carboanhydraseinhibitoren:

Acetazolamid (Diamox), ein Carboanhydraseinhibitor, vermag auf Pankreas- und Magensekretion im Sinne einer Hypofunktion einzuwirken: So wie in der Magenschleimhaut die Wasserstoffionen für die Magensalzsäure durch die Tätigkeit der Carboanhydrase aus CO_2 und Wasser freigesetzt werden (s. o.), indem nach dem Magenlumen Wasserstoffionen, nach der Blutseite HCO_3 austreten, so findet vermutlich im Pankreas der gleiche Vorgang in umgekehrter Richtung statt: Hier werden (Bi)-Carbonat nach dem Lumen, Wasserstoffionen nach der Blutseite ausgeschieden (Thomas 1952). Sowohl die Salzsäureproduktion in der Magenschleimhaut als auch die Alkali-Sekretion im Bauchspeichel kann durch Carboanhydraseinhibitoren gehemmt werden (Gibian 1954, Dreiling und Mitarbeiter 1955, 1956, Hollander und Birnbaum 1953).

Diamox hemmt beim Pankreas maximal die Wasserausscheidung um 95 % und die Bikarbonatausscheidung um 97 %. Dabei verlief die Hemmung mit der Diamoxkonzentration parallel (Dreiling und Janowitz 1955, Dreiling, Janowitz und Halpern 1955). Dagegen ist die Carboanhydrase-Hemmung nicht mit einer Proteochylie gekoppelt (Becker 1957).

d) bei Hypoglykämie:

In der Literatur besteht keine einheitliche Meinung über die Wirkung von Hypoglykämie auf Magen- und Pankreassekretion. Bekanntlich führt eine Insulinapplikation zu Hypoglykämie. Nach M. M. Eisenberg et al. (1963) übt Insulin über das vegetative Nervensystem einen hemmenden Einfluß auf die Magensekretion aus. Eisenberg hält jedoch für unbewiesen, daß dieser Effekt eine hypoglykämische Wirkung sein soll.

L. Olbe (1963) gibt dagegen an, daß bei Hunden eine durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie eine Vaguserregung auslöse. Daraus resultiere eine vermehrte Gastrinfreisetzung im Antrum, die eine Hypersekretion des Magens bewirke.

Über das vegetative Nervensystem soll auch eine Wirkung auf die Pankreassekretion möglich sein.

Um Magen- und Duodenalsaft getrennt gewinnen zu können, verwandten wir die doppelläufige Sonde von Dreiling (1955), ihre Lage wurde röntgenologisch kontrolliert. Die Ballonsonde nach Bartelheimer (1953) schien uns unzweckmäßig, da sie einen stärkeren Reiz auf die Schleimhaut ausübt als die Dreilingsche Sonde. Wir führten sie bis in den distalen Bereich des absteigenden Duodenums ein, etwa 2 cm oberhalb des Übergangs in die pars ascendens duodeni. Das Absaugen der Säfte geschah mit einer Membransaugpumpe bei einem konstanten Unterdruck von 250 mm Wasser, danach wurden sie in einem eisgekühlten Kolben aufbewahrt. Anschließend an den Test führten wir sofort die einzelnen Bestimmungen durch.

Zur Beurteilung der Magensekretion bestimmten wir Saftvolumen und freie Säure des Magensekretes, das wir aus dem im Magen befindlichen Teil der Sonde gewonnen hatten.

Zur Untersuchung des Pankreassekretes verwandten wir teils Nüchternproben und teils solche nach Reiz von je 20 Minuten Dauer, die wir aus dem im Duodenum befindlichen Teil der Sonde gewonnen hatten. Als sekretionsauslösende Hormone benutzten wir Sekretin bzw. Cecekin der Fa. Vitrum, Stockholm oder Pankreozymin der Fa. Boots, Nottingham/England. Pro Kilogramm Körpergewicht injizierten wir je eine Einheit des betreffenden Hormons i. v. bzw. bei den sog. Mischreizen 1E Sekretin + 1E Cecekin pro kg Körpergewicht.

Die Saftproben wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. Messung der Saftmenge,
2. Bestimmung des pH-Wertes mittels pH-Meter,
3. Bestimmung des Bikarbonates nach Scribner,
4. Bestimmung der Amylase nach Schön et al.,
5. Bestimmung der Lipase nach Sligman in der Modifikation von Schön et al.,
6. Bestimmung der Gesamtproteasen von Anson (1933, 1939) in der von Rick angegebenen Modifikation,
7. Bestimmung des Trypsins nach Bratton-Marshall in der Modifikation von Schön et al. mit dem Substrat N-Benzoyl-DL-arginin- β -aphtylamid Hydrochlorid von Riedel und Wünsch. Als Farbreagenz diente N-(1-Naphtyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid, da die Adsorption an das Eiweiß bei diesem Reagenz vernachlässigt werden kann. Die Messung erfolgte im Zeiss-

Photometer Elko III mit dem Filter S57E bei einer Küvettenschichtdicke von 0,5 cm.

8. Die Gallenkonzentration wurde durch die Bilirubinbestimmung nach Jendrassik ermittelt, wie sie Van den Bergh angibt.

Vorgehen bei den in vitro Versuchen:

Bei der Bestimmung der Enzyme wurden Duodenalsaft und Magensaft gemeinsam in Eiswasser vorinkubiert und dieser Ansatz zur Bestimmung verwandt. Eine Vorinkubationstemperatur von 37° C erwies sich wegen des raschen Abbaues der Enzyme - besonders der Lipase - als ungeeignet.

D. EIGENE BEOBSACHTUNGEN AM MENSCHEN

I. MAGENSAFTABGABE WÄHREND PANKREASSEKRETION

1. Aufstellen von Normalwerten für Magensaftvolumen und freie Säure:

Gleichzeitig mit der Prüfung der exkretorischen Pankreasfunktion nach Sekretin- und Sekretin/Cecekininjektion wurde vom Pankreassekret getrennt Magensaft aus dem Magenanteil der Dreilingschen Sonde abgesaugt. Bei 64 Fällen wurde der Magensaft 3 Stunden lang gesammelt und dabei Saftmenge und optimaler freier Säurewert in Tab. 1 dargestellt. Nach folgender Formel wurde die Standardabweichung von Saftmenge bei 64 und von freier Säure bei 47 Fällen errechnet:

$$s^2 = \frac{1}{N - 1} \left(S(x^2) - \frac{(S_x)^2}{N} \right)$$

Erklärung der Symbole:

s = Standardabweichung

N = Gesamtzahl der Bestimmungen

S = Summenzeichen

x = Einzelwerte

$S(x^2)$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte

$(S_x)^2$ = Quadrat der Summe der Einzelwerte

Für die Saftmenge des Magensekretes ergab sich ein sigma Bereich von 73 ml - 287 ml, für die freie Säure von 7,9 - 51,5 mval/l. Bei 17 Patienten wies der Magensaft keine freie Säure auf.

Dreimal wurden höhere freie Säurewerte jenseits des 2 sigma-Bereichs erreicht. Dazu kamen 5 Fälle oberhalb des 1 sigma-Bereichs.

Beide zusammen bezeichneten wir als hyperacide Magensäfte.

Magensäfte mit einem kleineren freien Säurewert als 7,9 mval/l (= untere 1 sigma Grenze) wurden als subacid, unter 0 als anacid bezeichnet.

Die Magensaftmenge lag in 4 Fällen oberhalb des 2 sigma-Bereichs. Zweimal wurden dabei stark erhöhte freie Säurewerte, einmal ein normaler und einmal ein erniedrigter freier Säurewert vorgefunden. Die Magensaftmenge betrug im Mittel eines dreistündigen Versuches 147 ml bei anaciden, 190 ml bei normaciden

Magensekretion in 3 Stunden nach S und S/C-Reiz

-19-0 mval/l			1-20 mval/l			21-40 mval/l			41-60 mval/l			61-80 mval/l		
Nr.	ml freie Säure	Nr.	ml freie Säure	Nr.	ml freie Säure	Nr.	ml freie Säure	Nr.	ml freie Säure	Nr.	ml freie Säure	Nr.	ml freie Säure	
347	27 -12	376	140 4	343	120 21	342	113 46	336	245 26					
357	75 - 6	419	130 4	442	96 28	366	280 56	335	207 64					
360	363 -10	420	410 2	446	135 28	390	150 46	373	480 76					
435	8 -16	341	60 14	355	175 22	394	200 44	393	420 66					
436	178 -16	344	120 6	375	185 24	432	182 42	424	230 80					
437	124 -10	354	233 6	388	140 30			465	195 80					
439	120 -12	361	150 2	411	90 40			468	142 64					
456	308 -12	406	50 6	414	160 28									
380	255 - 6	430	70 10	372	300 39									
387	60 - 8	455	40 8	374	285 34									
397	180 - 8	463	270 12	389	370 24									
385	40 -14	365	130 4	402	240 32									
448	150 0	363	90 20	405	130 36									
417	100 0	398	120 14	421	285 36									

Legende zur Tabelle I siehe Seite 22.

Legende zur TABELLE I:

Saftmenge: $n = 64$, Mittelwert = 180, $s = 107$, $V_c = 59,4$,

1 sigma-Bereich = 73 - 287 ml,

2 sigma-Bereiche = 0-394 ml

freie Säuren: $n = 46$, Mittelwert = 29,7, $s = 21,8$, $V_c = 73,5$,

1 sigma-Bereich = 7,9 - 51,5 mval/l,

Mittelwert der Saftmenge:

bei Anacidität	bei Normacidität (7,9-51,5mval/l)	bei Hyperacidität (über 51,5 mval/l)
(n = 17)	(n = 30)	(n = 8)
<u>147 ml</u>	<u>190 ml</u>	<u>274 ml</u>

n = Anzahl der Fälle, s = Standardabweichung, V_c = Variationskoeffizient

und 274 ml bei hyperaciden Magensäften. Die Magensekretion ging also durchschnittlich parallel mit der Säuresekretion. Allerdings gibt es Einzelfälle in allen drei Gruppen, die mit einem verminderten (bei 6 %) oder erhöhten Magensaftvolumen (bei 9 %) aus dem Rahmen der jeweiligen Gruppe fallen.

2. Gesamtproduktion von freier Säure in val im Vergleich zur Konzentration von freier Säure in mval/l

In Tab. 1 a wird die Gesamtproduktion von freier Säure in val angeführt. Ihr liegt eine Sammelzeit von 3 Stunden zu Grunde. Die Werte wurden in 6 Gruppen geordnet. Für jeden Test wurde daneben der höchste freie Säurewert aufgezeigt, der in diesen 3 Stunden gemessen wurde.

Mit kontinuierlichem Anstieg der val-Werte steigen auch die freien Säurewerte beträchtlich an.

Betrachtet man die einzelnen Teste in Tab. 1 (Säurehöchstwerte in mval/l) und in Tab. 1 a (Gesamtproduktion von freier Säure der gleichen Teste), so sind alle Teste der mittleren Gruppen bzw. der Gruppen mit den höchsten und niedrigsten Werten in Tab. 1 ebenfalls in der gleichen Gruppe in Tab. 1 a zu finden.

Lediglich 2 Teste von 64 sind Ausnahmen: Ein Test (Nr. 428) hat eine normale freie Säurekonzentration von 20 mval/l. Durch eine außergewöhnlich stark erhöhte Saftmenge von 470 ml, die jenseits des 2 sigma-Bereiches liegt, gehört er in Tab. 1 a in die Gruppe mit der größten Säureproduktion. Ein zweiter Test

kleiner als 0 val			0,1 - 2,0 val			2,1 - 3,9 val			4,0 - 5,9 val			größer als 6,0 val		
Nr.	val	mval/l	Nr.	val	mval/l	Nr.	val	mval/l	Nr.	val	mval/l	Nr.	val	mval/l
347	-0,32	-12	341	0,84	14	339	2,24	29	388	4,20	30	335	10,06	64
357	-0,45	-6	344	0,72	6	343	2,16	21	434	4,33	22	366	13,12	56
360	-2,22	0	354	0,18	6	426	2,20	20	372	5,30	39	373	23,20	76
385	-0,56	-14	361	0,30	2	442	2,69	28	374	4,98	34	390	6,63	46
435	-0,13	-16	406	0,30	6	446	2,38	28	389	4,89	24	393	23,81	66
436	-2,60	-14	430	0,70	10	342	3,12	46	402	5,08	32	394	6,64	44
437	-1,24	-10	455	0,32	8	355	3,29	22	405	4,68	36	421	6,30	38
439	-1,44	-12	463	1,20	12	375	3,12	24				424	16,24	80
448	-0,24	0	365	0,52	4	411	3,60	40				428	8,88	20
456	-3,70	-12	336	1,78	62	425	3,76	20				432	6,99	42
380	-8,74	-6	363	1,80	20							464	13,20	80
387	-0,48	-8	398	1,68	14							468	7,99	64
397	-1,92	-8	409	1,92	14									
417	0	0	445	1,68	14									
433	0	0												
452	0	0												
450	0	0												

TABELLE I a

Magensekretion in 3 Stunden nach S und S/C Mischreiz, Gegenüberstellung von Gesamtausscheidung und größter Konzentration der freien Säure

Gesamtausscheidung von freier Säure: $n = 46$, Mittelwert = 4,6 val, Schwankungsbreite = 5,4

1 sigma-Bereich = 0 - 10 val.

n = Anzahl der Fälle

(Nr. 336) hat für nur kurze Zeit in der Nüchternfraktion einen hohen freien Säurewert von 62 mval/l. Beurteilt man die Säureproduktion, so ist er als normacid anzusprechen.

Man kann also im allgemeinen schon aus der Konzentration der freien Säure schließen, ob es sich um eine Sub-, Norm- oder Hyperacidität handelt, wenn gleichzeitig die Saftmenge nicht zu sehr von der Norm abweicht und die Säurekonzentrationen der einzelnen Fraktionen nicht zu unterschiedlich sind.

II. DER EINFLUSS VON SEKRETIN UND CECEKIN AUF DIE MAGENSAFTABGABE

1. Der Einfluß von Cecekin auf die Magensaftabgabe:

Ferner interessierte, ob eine intravenöse Injektion von Cecekin einen Einfluß auf die Magensaftsekretion beim Menschen ausübt. Zu diesem Zweck wurden Saftmenge und freie Säurewerte des Magensekretes von Nüchternfraktionen mit Fraktionen nach Cecekinreiz verglichen.

In Tab. 2 sind 7 Tests angeführt: Bei zwei Patienten erstreckten sich die Nüchternproben über 80 Minuten, bei vier über 40 Minuten und bei einem über 95 Minuten. Unter der im allgemeinen zutreffenden Annahme einer kontinuierlichen Magensekretion im Ruhezustand wurden die Saftmengen von 40 und 95 Minuten umgerechnet.

Im Anschluß an die Nüchternfraktionen wurde bei allen 7 Personen der Magensaft 80 Minuten lang nach einem Cecekinreiz gesammelt, bei 6 Personen wurde dann eine zweite Cecekingabe verabreicht und die Magensekretion der folgenden 80 Minuten bestimmt.

Nach Cecekinreiz ändert sich die Magensekretion also nicht.

Im Durchschnitt sind Saftmenge und freie Säure bei Basalsekretion und nach Cecekinreiz nahezu gleich groß.

TABELLE 2

Magensekretion von Nüchternfraktionen (80') und nach zwei Cecekininjektionen (je 80'): C_1 und C_2

Basalsekretion				C_1 (80')		C_2 (80')	
Nr.	Zeit	ml	fr. Säure	ml	freie Säure	ml	freie Säure
479	- 80'	140	79	180	92	114	88
475	- 80'	45	42	70	32	65	30
481	40 - 80'	80	26	120	10		
480	40 - 80'	160	4	68	0	80	0
478	40 - 80'	60	14	62	8	75	6
469	95 - 80'	53	24	84	30	104	20
472	40 - 80'	30	24	43	24	46	30
m		81	30	88	28	81	29

m = Mittelwert, freie Säure in mval/l

2. Der Einfluß von Sekretin auf die Magensekretion

Um den Einfluß von Sekretin auf die Magensekretion zu untersuchen, wurde bei 3 Testen die Magenbasalsekretion mit der Magensekretion nach einem Sekretintest verglichen. Dabei mußte die Saftmenge der Basalsekretion wie im vorigen Kapitel von 20 auf 80 Minuten umgerechnet werden.

In den Nüchternfraktionen betragen die Mittelwerte für Saftmenge 76 ml und für freie Säure 31 mval/l, nach Sekretinreiz 63 ml und 19 mval/l. Die Produktion der freien Säure erreichte das erste Mal 2,4 val, nach Sekretin jedoch nur die Hälfte (1,2 val). Nach einer Sekretininjektion ist demnach die Magensekretion gehemmt.

III. DIE PANKREASSEKRETION VON HYPERACIDEN

1. Allgemeine Ergebnisse

In diesem Kapitel soll die Pankreasfunktion von Patienten betrachtet werden, die einen hyperaciden Magensaft sezernieren (Abb. 2). Bei 12 hyperaciden Patienten (freie Säure im Magensaft über 52 mval/l) wurde ein Sekretin-Cecekin-Mischreiz zur Pankreasfunktionsbestimmung durchgeführt.

Die hydrokinetische Funktion des Pankreas war gekennzeichnet durch eine mittlere Saftmenge von 2,9 ml/kg und eine mittlere Bikarbonatkonzentration von 101 mval/l. Der 1-sigma-Bereich reichte für die Saftmenge von 2,04 - 3,76 ml/kg und für die Bikarbonatkonzentration von 83,2 - 118,8 mval/l.

Bei Betrachtung der ekbolischen Funktion wurden folgende Mittel für die Enzymausscheidung pro kg Körpergewicht errechnet (angegeben in den pro Zeiteinheit umgesetzten Substratmengen):

für Amylase	12,82 mg/kg
für Lipase	1680 gamma/kg
für Trypsin	0,42 mg/kg
für Proteasen	2,18 mg/kg

Ferner wurde der 1 sigma-Bereich der Enzymausscheidung pro kg Körpergewicht ermittelt:

für Amylase	8,64 - 17 mg/kg
für Lipase	1172 - 2188 gamma/kg
für Trypsin	0,32 - 0,53 mg/kg
für Proteasen	1,53 - 2,83 mg/kg

2. Einzelergebnisse

Patient (Nr. 714)

a) Magensaftsekretion in 210 Minuten:

Stark erhöhte Saftmenge (750 ml) und freie Säure bis zu 152 mval/l.

b) Pankreasfunktionstest:

Stark erhöhte Saftmenge und Bikarbonatkonzentration (132 mval/l) nach Sekretin-Pankreozymin bei normaler Enzymausscheidung.

38jähriger Patient (Nr. 335)

a) Magensaftsekretion in 3 Stunden: ^x

bis Sc II 22 ml, freie Säure 2 mval/l, bis SC IV 45 ml, freie Säure 48 mval/l, bis S III 100 ml, freie Säure 49 mval/l, bis S IV 40 ml, freie Säure 64 mval/l, Saftmenge insgesamt 207 ml in 3 Stunden.

x = siehe Abkürzungsverzeichnis

b) Pankreasfunktionstest:

Beurteilung der einzelnen Fraktionen:

Die Nüchternfraktion hat eine normale Saftmenge und normale Enzymausscheidung.

Nach S/C ist das Maximum der Saftmenge in der 3. Fraktion bemerkenswert.

In der 4. Fraktion ist die Saftmenge noch fast so groß wie in der ersten.

Trypsin- und Proteasengesamtausscheidung erreichen ihr Maximum ebenfalls in der 3., Amylase schon in der 2. Fraktion (gestörter Sekretionsablauf nach Reiz).

Nach anschließendem Sekretinreiz liegt das Maximum von Saftmenge, Amylase, Trypsin- und Proteasengesamtmenge in der 2. Fraktion.

Gesamtbeurteilung:

Sowohl nach Sekretin wie auch nach S/C normale Saftmenge, ausreichende Bikarbonatkonzentration und erhöhte Enzymausscheidung, eventuell Reizzustand. Normale Gallenblasenkontraktion, Störung des sekretorischen Ablaufes.

44-jähriger Patient (Nr. 336)

a) Magensaftsekretion in 3 Stunden:

nüchtern 25 ml, freie Säure 62 mval/l, SC I 80 ml, keine freie Säure (-3), bis SC IV 75 ml, freie Säure 9 mval/l, bis S IV 65 ml, keine freie Säure (-3).

b) Pankreasfunktionstest:

Beurteilung der einzelnen Fraktionen:

Die Nüchternfraktion ergab normale Konzentrationen der Enzyme bei einem Bilirubingehalt von 5,5 mg%. Die Saftmenge von 55 ml/20 Min. und die Gesamtmenge der Enzyme waren gegenüber der Norm erhöht.

Gesamtbeurteilung:

Nach Sekretinreiz bestand eine leicht herabgesetzte Saftmenge, Bikarbonatkonzentration und Lipasegesamtausscheidung (bei einem Bilirubinwert von 0 in allen vier Fraktionen). Amylase-, Trypsin- und Proteasengesamtausscheidung waren normal.

Nach S/C war die Saftmenge leicht eingeschränkt. Die Bikarbonatkonzentration war noch normal. Sämtliche Enzyme waren am unteren Normbereich.

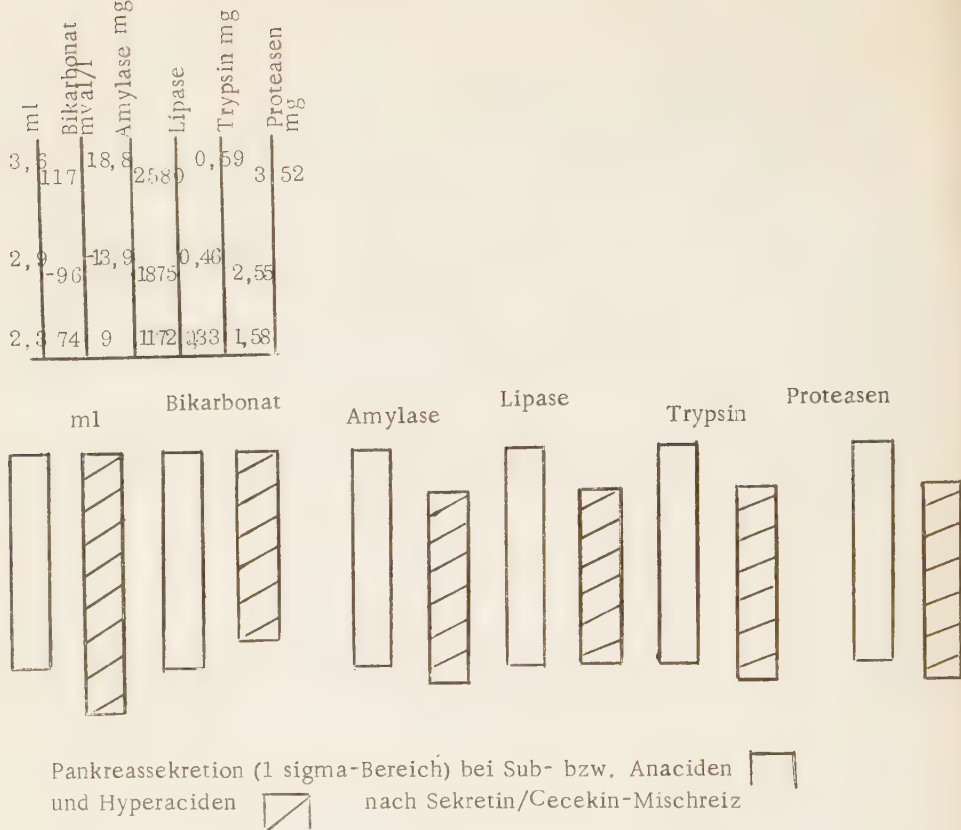


Abb. 2

IV. DIE PANKREASSEKRETION VON SUB- UND ANACIDEN

1. Allgemeine Ergebnisse (Abb. 2)

Bei 24 Patienten ohne freie Magensäure oder mit wenig freier Magensäure (bis 7 mval/l) wurde ein Sekretin-Cecekin-Mischreiz gesetzt. Für die hydrokinetische Funktion des Pankreas ergab sich ein Mittelwert von 2,93 ml/kg Saft und von 95,7 mval/l Bikarbonat.

Wir errechneten einen 1 sigma-Bereich

für die Saftmenge von 2,29 - 3,57 ml/kg,

für die Bikarbonatkonzentration von 74,2 - 117,2 mval/l.

Die mittlere Enzymausscheidung betrug pro kg Körpergewicht	
für Amylase	9 - 18,8 kg/kg,
für Lipase	1171 - 2578 gamma/kg,
für Trypsin	0,33 - 0,59 mg/kg,
für Proteasen	1,58 - 3,52 mg/kg

2. Einzelergebnisse:

46jährige Patientin (Nr. 420),

a) Magensaftsekretion in 3 Stunden:

freie Säure 2 mval/l,

stark erhöhte Saftmenge von 410 ml.

b) Anamnese: 1942 leichte Gelbsucht, 1956 Lungenentzündung, 1958 Appendektomie, seit 1961 Gallenkoliken, 1964 ziehende Schmerzen im Oberbauch links, die links zum Rücken ziehen und besonders nach dem Essen auftreten, Unverträglichkeit von Fett, Süßspeisen und Kaffee.

c) Pankreasfunktionstest:

Beurteilung der einzelnen Fraktionen:

Die Nüchternfraktion zeigte bei normaler Saftmenge eine herabgesetzte Enzymausscheidung (pH 6,7, Bilirubinkonzentration 0,5 mg%).

Das Maximum für Saftmenge und Enzymausscheidung fand sich nach S und S/C jeweils in der 1. Fraktion.

Gesamtbeurteilung:

Nach S leicht verminderte Saftmenge, Bikarbonatkonzentration an der unteren Grenze der Norm.

Nach anschließender Reizung mit Sekretin/Cecekin normale Lipase-, Amylase- und Trypsinausscheidung.

Verzögerter und mäßiger Gallenblasenreflex.

V. VERGLEICH DER PANKREASSEKRETION BEI HYPERACIDEN, SUB- UND ANACIDEN

Bei Hyperaciden weichen die Mittelwerte für Saftmenge, Bikarbonatkonzentration, Amylase-, Lipase-, Trypsin- und Proteasenausscheidung nur geringfügig von den Mittelwerten von Sub- und Anaciden ab (Abb. 2); Tab. 3.

TABELLE 3

Mittelwerte von	bei Hyperaciden	bei Sub- und Anaciden
Saftmenge ml/kg	2,90	2,93
Bikarbonat mval/l	101	95,7
Amylase mg/kg	12,82	13,9
Lipase gamma/kg	1680	1875
Trypsin mg/kg	0,42	0,46
Proteasen mg/kg	2,18	2,55

Die mittlere Enzymausscheidung ist bei Hyperaciden geringfügig erniedrigt. Sämtliche 1 sigma-Bereiche decken sich bei Hyper-, Sub- und Anaciden weitgehend (Abb. 1).

Statistisch lassen sich die Unterschiede nicht erhärten. Sie wurden nach folgenden Formeln errechnet (Wissenschaftliche Tabellen Geigy):

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}}{s_D} \quad \text{Freiheitsgrad } n = N - N' - 2$$

$$s_{x,x'}^2 = \frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) - S(x'^2) - \bar{x}'S(x')}{N - N' - 2}$$

$$s_D^2 = \frac{s_{x,x'}^2}{N} + \frac{s_{x,x'}^2}{N}$$

Zeichenerklärung:

t = Abweichung, s_D = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

$\bar{x}$ = Mittelwert des ersten Kollektives,

$\bar{x}'$ = Mittelwert des zweiten Kollektives,

N_2 = Anzahl der Fälle,

$s_{x,x'}$ = gemeinsame Streuung der beiden Kollektive,

$S(x^2)$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte

$S(x)$ = Summe der Einzelwerte.

Signifikanz (P) zwischen den beiden Gruppen von ABB. 1 bzw. Tab. 3:

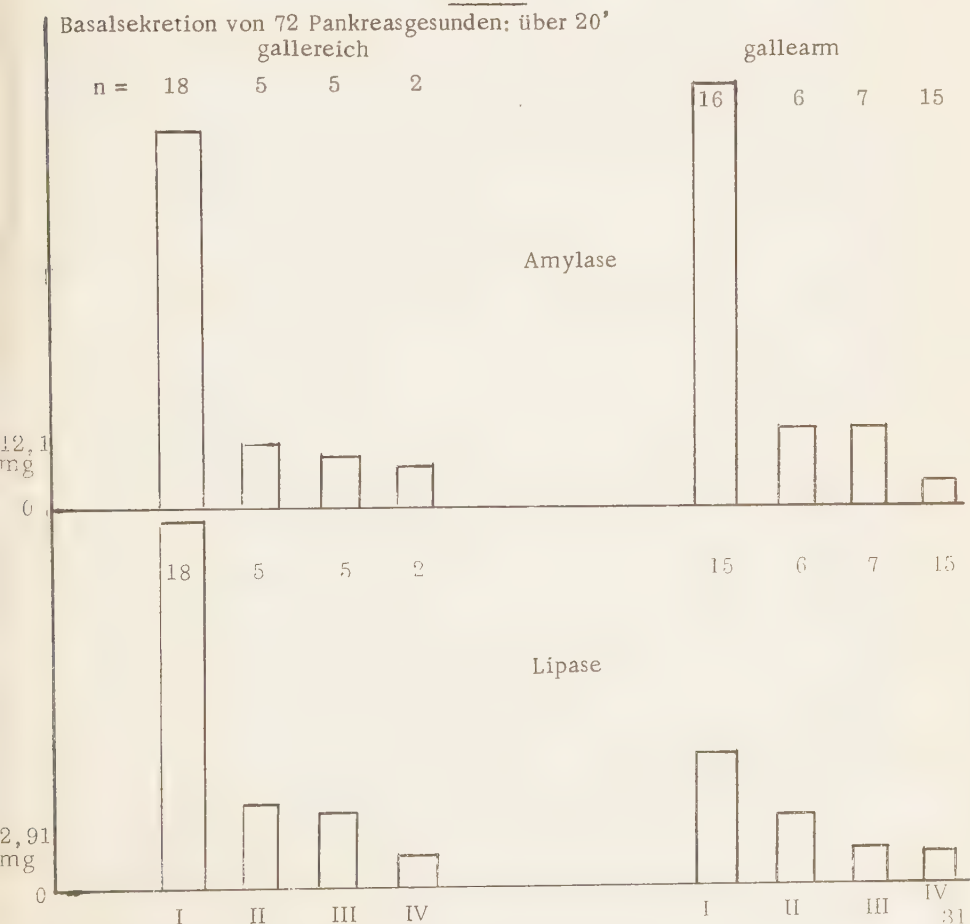
für die Saftmenge	0,90,	nicht signifikant,
für Bikarbonat	0,50,	nicht signifikant,
für Amylase	0,55,	nicht signifikant,
für Lipase	0,55,	nicht signifikant,
für Trypsin	0,55,	nicht signifikant,
für Proteasen	0,30,	nicht signifikant.

Die Magensäuresekretion hat deshalb wohl keinen wesentlichen Einfluß auf die Pankreassekretion. Dies geht auch daraus hervor, daß die oben angeführten Werte der Pankreassekretion von Hyper- und Subaciden weitgehend Normaltesten entsprechen.

VI. VERHALTEN DER EINZELNEN KOMPONENTEN DES PANKREAS- SEKRETES BEI ANWESENHEIT VON MAGENSAFT ALLEIN UND VON MAGENSAFT UND GALLE IM DUODENUM

Im folgenden Abschnitt soll festgestellt werden, wie sich Pankreassekret verhält, wenn saurer Magensaft ins Duodenum hinzugeflossen ist. Bekanntlich sinkt der pH-Wert im Duodenum kontinuierlich mit zunehmender Beimengung sauren Magensaftes. Ferner soll untersucht werden, ob eine gleichzeitige Anwesenheit von Galle bedeutsam ist.

Abb. 3



n = Anzahl der Fälle

I pH 7,5 - 6,0

II pH 5,9 - 4,5

III pH 3,3 - 3,0

IV pH 2,0 - 1,5

gallereich

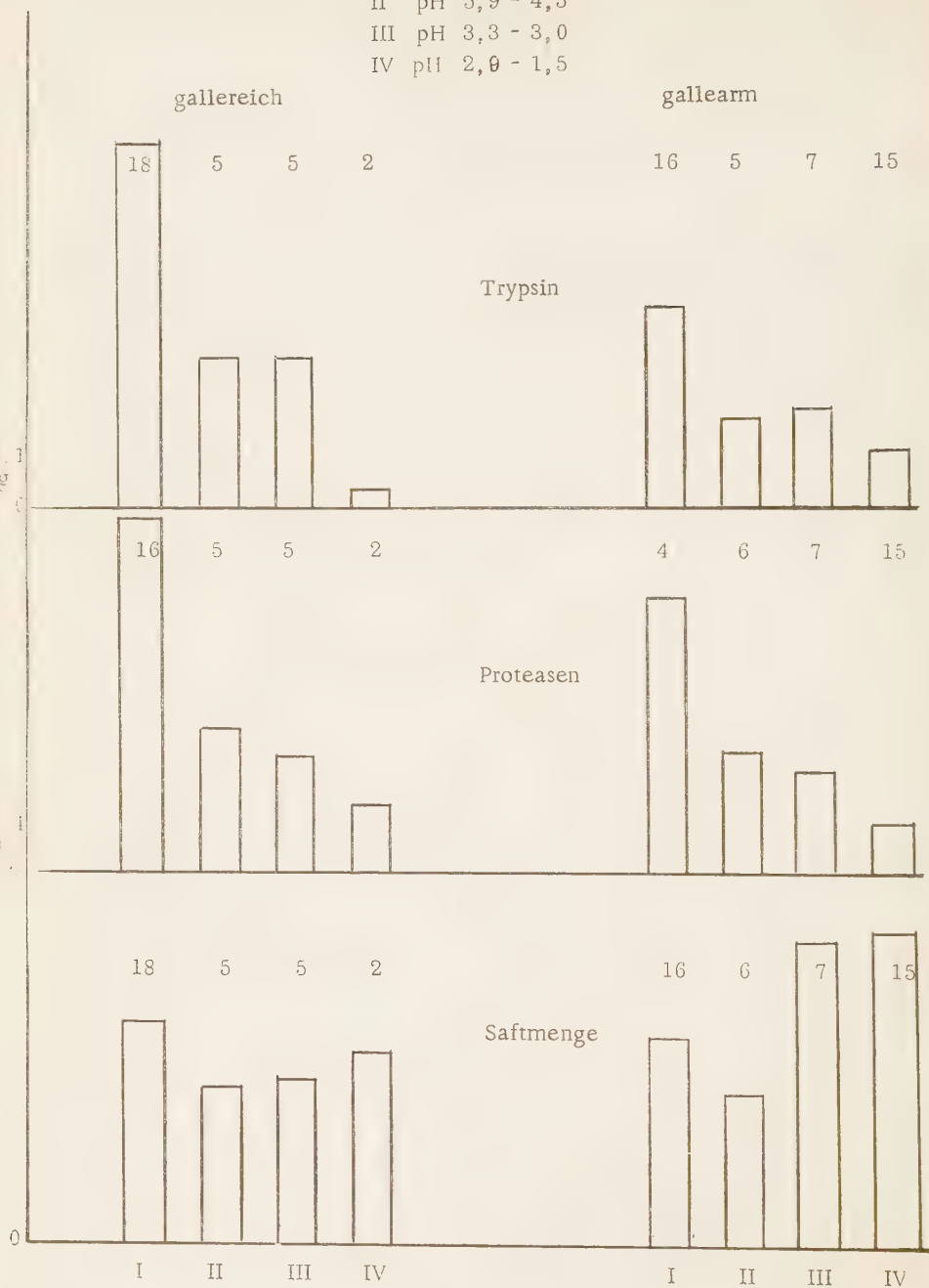
gallearm

14,1
mg

Trypsin

Proteasen

Saftmenge



In Abb. 3 sind 72 Nüchternfraktionen in vier pH-Gruppen zusammengefaßt. In den einzelnen pH-Gruppen ordneten wir die Enzymgesamtmengen nach dem Bilirubingehalt in 2 Untergruppen mit einem Bilirubingehalt über und unter 2 mg%. Die Säfte stammten von Pankreasgesunden. Bei diesen ergab sich weder klinisch noch im Pankreasfunktionstest ein Anhalt für eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse.

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, ist die Aktivität von Amylase, Lipase, Trypsin und Proteasen unter pH 6,0 stark vermindert:

Bei den gallenreichen Säften sind in Gruppe II (pH 5,9 - 4,5) Proteasen und Trypsin um 60 %, Lipase um 78% und Amylase um 82% niedriger als in Gruppe I (pH 7,5 - 6,0). In Gruppe III (pH 4,4 - 3,0) und besonders in Gruppe IV (pH 2,9 - 1,5) ist die Aktivitätsminderung der Enzyme noch ausgeprägter. Proteasen und Trypsin erweisen sich noch am stabilsten gegenüber Säureeinwirkung.

Vergleicht man die Enzymausscheidung gallereicher und gallearmer Säfte, so findet man in pH-Bereichen von 1,5 - 6,0 keinen Unterschied der Aktivitäten bei verschiedenem Bilirubingehalt. Ein hoher Gallengehalt scheint also keinen Schutz für die Enzyme gegenüber Säureeinwirkung darzustellen.

E. IN VITRO VERSUCHE

I. IN VITRO VERSUCHE ÜBER DEN EINFLUSS VON MAGENSAFT AUF DAS PANKREASSEKRET

1. saurer Magensaft:

Zu Duodenalsäften nach S/C-Mischreiz gaben wir verschiedene Mengen sauren Magensaftes (pH 1,5 - 2,0) und bestimmten Amylase, Lipase, Trypsin und Proteasen und den jeweiligen pH-Wert der Mischung. Je mehr Magensaft wir zusetzen, desto tiefer sank der pH-Wert. Wir führen für jedes Enzym je eine Versuchsreihe an.

Bei der Trypsin- und Proteasenbestimmung setzten wir dem gleichen Duodenalsaft, zu dem wir sauren Magensaft gaben, als Kontrollversuch destilliertes Wasser in denselben Magen wie Magensaft zu.

Ergebnisse:

Der saure Magensaft war frei von Amylase, Lipase, Trypsin und Proteasen.

Die Trypsinaktivität ist bei pH 5,0 zunächst leicht, bei pH 3,2 und besonders bei pH 2,5 beträchtlich vermindert.

Analog verhalten sich die Proteasen.

Die Amylaseaktivität wird schon durch sauren Magensaft gemindert, wenn ein pH-Wert unter 6,0 erreicht wird. Bei pH 4,0 ist sie um 30%, bei pH 2,6 um 92% verringert.

Die Lipaseaktivität verhält sich bei Anwesenheit von saurem Magensaft ähnlich wie die der Amylase: Bei pH 5,0 ist Lipase um 22%, bei pH 3,8 um 47%, bei pH 3,2 um 72% und bei pH 2,5 um 100% gemindert.

2. alkalischer Magensaft:

Wir gaben statt saurem Magensaft auch alkalischen Magensaft zu Duodenalsäften und untersuchten das Verhalten der Enzyme. Im alkalischen Magensaft waren weder Trypsin, noch Proteasen oder Lipase nachweisbar. Ein Einfluß des alkalischen Magensafes auf diese Enzyme im Sinne einer Aktivitätssteigerung oder -minderung war nicht zu erkennen. Dagegen fand sich im alkalischen Magensaft Amylase in beträchtlichen Mengen. So wies Amylase im Duodenalsaft eine entsprechende Steigerung bei Zusatz von alkalischem Magensaft auf.

II. DER EINFLUSS VON SÄUREN AUF DAS PANKREASSEKRET

Versetzt man Duodenalsäfte mit verschiedenen Säuren, z.B. Trichloressigsäure, Salzsäure oder einem Gemisch von Salzsäure und Pepsin, so stellt man jeweils die gleiche Verminderung der Enzymaktivitäten fest. Die ausschlaggebende Bedeutung kommt somit dem Wasserstoffion zu. Wir beschränkten unsere Säureversuche deshalb auf Salzsäure. Die Abnahme der Aktivität bei pH-Werten unter 6,0 erwies sich bei allen Enzymen als irreversibel.

Zu den gleichen Duodenalsäften, auf die wir sauren Magensaft einwirken ließen, gaben wir Salzsäure. Wir verwandten jeweils so viel HCl, daß wir die gleichen pH-Werte erzielten, die wir durch sauren Magensaft erhalten hatten. So kann man die Ergebnisse unmittelbar miteinander vergleichen.

Bei Trypsin, Proteasen und Amylase führt schon eine geringe Menge von Säure bei pH 6,2 zu einer Aktivitätsminderung. Je mehr Säure man hinzufügt, desto mehr Säure man hinzufügt, desto mehr werden die Enzyme inaktiviert (je eine Untersuchung). Lipase verhält sich entsprechend.

Vergleicht man nun die Wirkung von saurem Magensaft und Säure, so führen sie bei den gleichen pH-Werten zu einer etwa gleich großen Inaktivierung der Enzyme. Je niedriger dabei der pH-Wert wird, umso mehr wird die Aktivität der Enzyme verringert.

III. VERÄNDERUNGEN BEI ANWESENHEIT VON GALLE

Um einen etwaigen Einfluß der Bilirubinkonzentration in den Duodenalsäften gegenüber der Säureeinwirkung zu ermitteln, führten wir zwei Versuchsreihen durch:

Verschiedene Duodenalsäfte wurden mit saurem Magensaft vermischt:

einmal gallereiche Säfte nach S/C Mischreiz,

das andere Mal gallearme Säfte, die nach S Reiz gewonnen wurden:

Bei gallearmen Säften ist die Trypsinaktivität gegenüber dem Ausgangs-pH-Wert von 6,9 bei pH 4,1 um 13 %, bei pH 2,2 um 78% vermindert. Die Proteasenaktivität ist gegenüber dem Ausgangs-pH-Wert von 7,7 bei pH 5,5 um 17%, bei pH 3,1 um 33% verringert. Die Amylaseaktivität erfährt durch Zusatz von saurem Magensaft gegenüber dem Ausgangs-pH-Wert von 6,9 bei pH 4,1 eine Minderung um 25% und bei pH 2,2 um 75 %.

Bei der Lipase konnte eine entsprechende Untersuchung nicht durchgeführt werden, da der Ausgangswert in gallearmen Säften sehr klein ist, und deshalb kein genaues Ergebnis gewonnen werden kann.

Vergleicht man die Ergebnisse der gallereichen Säfte, die weiter oben schon beschrieben wurden, mit denen der gallearmen Duodenalsäfte, so setzt die Minderung von Trypsin, Proteasen und Amylase unabhängig vom Gallegehalt durch Zusatz von saurem Magensaft beim gleichen pH-Wert ein.

F. DISKUSSION

I. DER EINFLUSS VON SEKRETIN UND CECEKIN AUF DIE MAGENSEKRETION

Aus unseren Untersuchungen des Magensaftes nach Sekretinreiz geht hervor, daß Sekretin die Magensekretion hemmt. Auch H.B. Greenlee (1957) konnte zeigen, daß bei Hunden eine intravenöse Injektion von Sekretin (Lilly) eine bemerkenswerte Hemmung der Magensekretion bei einer gleichzeitig reichlichen Pankreassekretion zur Folge hatte. Andererseits hatte die intravenöse Injektion von Sekretin keine Wirkung auf die Magensekretion, die durch eine Histamininjektion oder einen Vagusreiz stimuliert war. Nach Greenlee ist diese Hemmung wahrscheinlich dadurch verursacht, daß die Freisetzung von Gastrin aus dem Antrum verhindert wird. Er nimmt an, daß Sekretin (Lilly) möglicherweise eine Substanz enthalte, die die Pankreassekretion stimuliere, und eine zweite, die die Magensekretion hemme.

Die hemmende Substanz scheint nach Greenlee nicht Enterogastron (Kosaka und Lim 1930) zu sein. Ihr Präparat von Enterogastron enthielt nämlich kein Sekretin und hemmte darüberhinaus die Magensekretion, die durch Histamin hervorgerufen wurde.

Aus unseren Ergebnissen nach Cecekinreiz ist zu schließen, daß diese hemmende Substanz im Cecekin nicht enthalten ist.

Der Mechanismus, wie Sekretin die Magensäureproduktion hemmt, ist nicht bekannt. Die Wirkung ist unabhängig davon, ob Pankreassekret im Duodenum vorhanden ist oder nicht. Dies konnte R.J. Albo 1965 an Hunden beweisen, bei denen er eine Pankreasgangligatur durchgeführt hatte. Die gleichen Ergebnisse erhielten Kennedy und Hallenbeck (1963) nach Pankreatektomie bei Hunden.

Nach Greenlee (1957) wirkt Sekretin unmittelbar an den säuresezernierenden Magendrüsen. Untersuchungen von Albo (1965) ergaben, daß Sekretin die Magensekretion nur hemmt, wenn dabei gleichzeitig Galle im Duodenum vorhanden ist. Er leitete bei Hunden Galle durch Gallengangsfisteln nach außen oder ins Ileum und fand trotz intravenöser Sekretininjektion eine konstante Säureproduktion in Heidenhain-Fisteln. Bei Anwesenheit von Galle im Duodenum zeigten Kontrolltiere nach Sekretin eine verminderte Magensäuresekretion.

Die Wirkung von Sekretin und Galle auf die Magensäure läßt sich noch nicht ausreichend erklären. Albo (1965) vermutet, daß Galle nach Sekretininjektion eine Substanz enthält, die die Säureproduktion des Magens hemmt. Bisher

ist nur bekannt, daß Sekretin den Wassergehalt der Galle steigert, aber ihren Gehalt an Bilirubin und Salzen (Grossman 1949) nicht verändert. Die Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase bleibt durch Sekretin unbeeinflusst (Lagerlöf 1962).

II. DER EINFLUSS VON SÄURE AUF DIE PANKREASSEKRETION

1. Gesamtbeurteilung der Pankreassekretion von An- und Subaciden und Hyperaciden

In der Mehrzahl der Fälle war die Pankreassekretion bei veränderter Magensekretion normal: Die einzelnen Mittelwerte und Bereiche von Saftmenge, Bikarbonatkonzentration und Enzymausscheidung unterscheiden sich nicht wesentlich bei verschiedener Magensekretion. Aus Abb. 1 ging hervor, daß die Magensäurebildung von den verschiedensten Faktoren abhängig ist, z.B. von der Carboanhydrase, vom Elektronentransport bzw. Redoxsystem oder von der Permeabilität der Belegzellen. Bei gestörter Magensekretion scheint die Pankreasfunktion nur dann mitbetroffen zu sein, wenn ein Mechanismus gestört ist, der sowohl im Magen, wie im Pankreas physiologische Angriffspunkte hat.

So lassen sich auch die normalen Pankreasfunktionsteste bei der Mehrzahl der hyper- bzw. sub- und anaciden Fälle erklären, bei denen selektiv eine gestörte Magensekretion bei normaler Pankreassekretion vorlag.

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Resultaten von Hollander und Dreiling (1954), die eine Funktionsminderung des Pankreas, allerdings unter anderen Versuchsbedingungen, nämlich bei Hunden nach Totalresektion des Magens, aufzeigen konnten. Pickardt (1965) fand bei subaciden Patienten eine gestörte Funktion der Bauchspeicheldrüse und bezog diese Veränderung auf eine Störung des Sekretinmechanismus. Bei ihr weisen subacide Patienten eine erniedrigte Bikarbonatkonzentration und erhöhte Enzymausscheidung auf. Auch unsere Ergebnisse zeigen die gleiche Tendenz. Wir glauben aber, daß die leicht geminderte Enzymaktivität bei Hyperaciden wohl durch Magensäure im Duodenum verursacht ist. Ferner dürfte durch Magensaft weit weniger Sekretin bzw. Pankreozymin aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt werden, als exogen zugeführt wurde.

Nach unserer Meinung existiert auch keine funktionelle Pankreasinsuffizienz, worunter verstanden wird, daß eine Sub- oder Anacidität des Magens mit einer eingeschränkten Pankreasleistung verbunden ist. Wir stimmen darin mit Henning (1956), Katsch und v. Friedrich (1922) überein.

Ebenso wenig ist bewiesen, daß eine Störung in der "Wirkungskette Magensalzsäureproduktion - Sekretinreiz - Hydrochylie des Pankreas", wie Becker (1957)

vermutet, stets die übrigen Glieder der Kette beeinträchtigt. Bei unseren Versuchen ist jeweils ein Glied in der Kette gestört - entweder ist die Säureproduktion im Magen gesteigert, oder sie fehlt - und trotzdem war die Hydrochylie der Pankreassekretion meist nicht entsprechend verändert.

Der Organismus besitzt also eine große Anpassungsfähigkeit. Wann diese durchbrochen wird, bzw. welche Mechanismen zu einer gemeinsamen Störung der Magen- und Pankreasfunktion führen, ist unklar.

2. Der Einfluß von Magensaft auf das Pankreassekret

a. im Duodenum

Nach Dreiling (1948) sind die pH-Werte als Indikation von Magensaftbeimengungen zum Duodenalsaft zu werten. Fällt der pH-Wert unter 7,0, so ergeben sich niedrige Bikarbonat- und Enzymwerte durch Neutralisation und Inaktivierung der Enzyme (1955).

Beim Zusammenstellen der Nüchternfraktionen (Abb. 3) kamen wir zu den gleichen Ergebnissen: die Enzyme unter pH 6,0 sind stark vermindert.

Vergleicht man die Enzymausscheidung in gallereichen und gallearmen Säften, so läßt sich unter pH 6 kein Unterschied bei verschiedenem Bilirubingehalt nachweisen. Der Gallegehalt schützt also die Enzyme nicht vor der Zerstörung durch Magensäure.

b. bei in vitro Versuchen

Durch die in vitro Versuche konnte gezeigt werden, daß verschiedene Säuren die gleiche Minderung der Enzymaktivitäten bei gleichen pH-Werten verursachen. Dies trifft auch für sauren Magensaft zu: Je mehr sauren Magensaft man zum Pankreassekret gibt und je mehr dabei der pH-Wert sinkt, desto mehr werden die Enzyme der Bauchspeicheldrüse verringert. Durch anschließende Neutralisation der Duodenalsäfte konnte gezeigt werden, daß die Enzyme irreversibel geschädigt sind. Alkalischer Magensaft beeinträchtigt die Enzymaktivität des Pankreassekretes dagegen nicht. Pepsin beeinflusst die Enzyme des Pankreas ebenfalls nicht. Die Minderung der Enzymaktivität wird also durch die Wasserstoffionenkonzentration erzielt. Trotz unserer wenigen Fälle hat sich wohl zeigen lassen, daß andere Substanzen des Magensaftes die Pankreasenzyme anscheinend nicht zerstören.

3. Auffallende Einzelercheinungen bei Sub- und Anaciden und Hyperaciden

Der Patient K (Nr. 335) hatte im Magensaft erhöhte freie Säurewerte (bis 64 mval/l). Gleichzeitig wies er eine atypische Pankreassekretion auf.

Auffallend war, daß während der Basalsekretion und noch weiter bis zur 2. Fraktion nach S/C-Mischreiz der Magensaft kaum freie Säure (2 mval/l) enthält. Dann erst werden hohe freie Säurewerte gemessen. Gleichzeitig tritt das verspätete Maximum in der Pankreassekretion auf.

Harper et al. (1962) sahen, wie oben näher ausgeführt, einen Zusammenhang zwischen der stimulierenden Wirkung des Magens auf die Sekretion des Pankreas und der Anwesenheit von Pankreozymin in Extrakten von Antrummukosa. Sie nahmen an, daß die Stimulation durch Freisetzung von Pankreozymin aus der Antrummukosa zustande kommt.

Bei unserem Patienten ist ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der hohen Magensäureproduktion und der atypischen, ebenfalls erhöhten Pankreassekretion denkbar. Der starke Säuregehalt könnte im Antrum zu einer Sekretinfreisetzung geführt haben, wodurch humoral eine verstärkte Pankreassekretion resultierte.

Bei einem anderen Patienten (Nr. 336) mit einem hyperaciden Magensaft während der Basalsekretion sind Sekretmenge und Enzymausscheidung des Pankreas gleichzeitig deutlich erhöht. Nach S und S/C-Reiz liegt dann aber die Pankreassekretion an der unteren Grenze der Norm. Dabei hatte der Magensaft keine oder nur wenig freie Säure, während er zuvor während der Basalsekretion eine freie Säure von 62 mval/l hatte.

Bekanntlich wurde auch Sekretin außer in der Mukosa von Duodenum und Jejunum (Friedmann, Thomas 1950) ebenfalls von Pylorus und Magenfundus (Grossmann 1950, Harper 1959) nachgewiesen. Ebenso könnte bei dem Patienten während der Basalsekretion im Magen Sekretin und Pankreozymin durch Magensäure freigesetzt worden sein.

Die Patientin W. (Nr. 420) sezernierte in 3 Stunden eine Magensaftmenge von 410 ml, jedoch wurden maximal freie Säurewerte von 2 gemessen. Nach S war die Sekretmenge des Pankreas normal, die Bikarbonatkonzentration erniedrigt. Nach S/C-Mischreiz war die Enzymausscheidung noch im Bereich der Norm, während Saftmenge und Bikarbonat deutlich eingeschränkt waren.

Im Magen ist also die Säureproduktion, im Pankreas die Bikarbonatausscheidung und nach S/C-Mischreiz auch der Sekretfluß vermindert. Vielleicht fehlt hier ein gemeinsames Bindeglied, das sowohl die Wasserstoffionenabgabe in das Magenlumen,

sowie die Bikarbonat- und Wasserabgabe in die Pankreasgänge fördert. Dieses gemeinsame Bindeglied könnte die Carboanhydrase sein, die hier in zu geringer Menge vorläge oder durch einen Inhibitor inaktiviert wäre.

Eine weitere Stütze für diese Hypothese bei unserer Patientin ist die Tatsache, daß die Fermentausscheidung nach S/C-Mischreiz nicht stärker beeinträchtigt ist. Die Proteochylie in den Acinusepithelien des Pankreas verläuft also normal, während unabhängig davon die Hydrochylie der Isthmenepithelien eingeschränkt ist, in denen der Angriffspunkt der Carboanhydrase liegt.

Ein zweiter Fall erhärtet diese Hypothese. Patient L. (Nr. 714) sezernierte ungewöhnlich viel Magensaft mit sehr stark erhöhten freien Säurewerten (152 mval/l). Gleichzeitig zeigte der Pankreasfunktionstest eine stark erhöhte Saftmenge und Bikarbonatkonzentration bei normaler Enzymausscheidung.

Die Ursache der gesteigerten Sekretion im Magen und Pankreas könnte auf einem Überschuß an Carboanhydrase beruhen, der möglicherweise durch eine autonome Geschwulst bedingt ist.

G. ZUSAMMENFASSUNG

1. Mit Hilfe der doppelläufigen Dreilingschen Sonde wurden in 64 Fällen gleichzeitig Untersuchungen über die Magensekretion und die exkretorische Pankreassekretion durchgeführt. Dabei wurden für eine Zeit von 3 Stunden Normalwerte für die Saftmenge und die freie Säure des Magenssekretes ermittelt.
2. Eine i. v. Cecekinjektion beeinflußt weder Saftmenge noch Säureproduktion der Magensekretion, während eine i. v. Sekretininjektion die Magensekretion hemmt.
3. Sub- und Anacide zeigen keine signifikanten Unterschiede in Enzymausscheidung und Bikarbonatkonzentration des Pankreassekretes gegenüber Hyperaciden.
4. Unter pH 6 sind die Pankreasenzymaktivitäten unabhängig vom Bilirubingehalt des Duodenalsaftes stark vermindert, wie an 72 Basalsekretionen aufgezeigt wurde.
5. Durch in vitro Versuche gezeigt werden, daß die Zerstörung der Pankreasenzyme durch sauren Magensaft ausschließlich durch die Wasserstoffionenkonzentration verursacht wird.

Herrn Professor Dr. M.M. Forell, meinem verehrten Doktorvater, erlaube ich mir, meinen Dank auszusprechen für die Anregungen und Hilfen bei der Durchführung meiner Arbeit.

Auch dem Coreferenten meiner Arbeit, Herrn Professor Dr.Dr. G. Bodechtel, gestatte ich mir, gebührend zu danken.

Zu Dank bin ich ebenfalls Herrn Dr. H. Stahlheber für seine wertvollen Hinweise verpflichtet.

Für die technischen Hilfen, die mir Frau I. Stahlheber, Fräulein H. Grohrock und Frau M. Kindlinger in so freundlicher Weise geleistet haben, darf ich ebenso aufrichtig danken.

H. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALBO, R.J., SILEN, W., Gastroenterology, 8, 6, 1965,
RUBY, L., HEIN, F.M.
- ANSON, M.L. and MIRSKY, A.E.:
J. gen. Physiol. 17, 151, 1933
- ANSON, M.L.: J. gen. Physiol. 22, 79, 1939
- BABBOTT, F.L. Jr.
JOHNSTON, I.A. Am.J.Dis.Child. 26, 486, 1923
- BABKIN, B.P., KOMAROV, O. Endocrinology 26, 703, 1940
and KOMAROV, S.A.
- BABKIN, B.P.: Secretory Mechanism of the Degestive Glands,
2. Aufl. New York 1959
- BARTELHEIMER, H.: Dtsch.med.Wschr., 993, 1953
- BAYLISS, W.H. et STARLING, E.H.:
Physiology 28, 325, 1902
- BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas, G. Thieme,
Stuttgart, 34, 1957
- BERNARD, Cl.: Compt.rend.Acad.Scie.Paris T.1,
Suppl. p. 379-563, 1856
- BLAIR, E.L., HARPER, A.A.,
LAKE, H.J., REED, J.D., and
SCRATCHERD, T. J.Physiol. 156, 11, 1961
- BLAIR, E.L., CLARK, D.G.,
HARPER, A.A., LAKE, H.J.
and SCRATCHERD, T.: J.Physiol. 157, 17, 1961
- BUCHS, S.: Über das Kathepsin des Magensaftes, Inaug.
Diss. Basel 1940
- CHRISTODOULOPOULOS, J.B.,
JACOBS, W.H. et KLOTZ, A.P.:
Amer.J.Phys. 201, 1020, 1961

- CODE, C.F., HALLENBECK, G.A.
and SUMMERSKILL, W.H.J.: J. Surg. Res. 2, 136, 1962
- COPE, O. p. J. CULVER,
MIXTER, NARDI: Ann. Surg. 145, 857, 1957
- COPE, O.: New Engl. J. Med. 266, 265, 1962
- CRANE, DAVIER u. LONGIMUR: Biochem. J. 43, 321, 1948 (zitiert nach Rein 1960)
- CREUTZFELDT, W. und
WICHMANN, R.: Klin. Wschr. 34, 968, 1956
- CREUTZFELDT, W.: Dtsch. med. Wschr. 88, 1565, 1963
- DELCOURT, A.: Ann. Soc. Roy. Sciences Nat. et Méd. Bruxelles 14, 193, 1961
- DELEZENNE, W.H., HALLION, L.
et CAYET, R.: Ann. Physiol. Physico-chim. Biol. 3, 508, 1927
- DOBERNECK, R.C.: Surgery 53, 477, 1963
- DONEGAN, W.L., SPIRO, H.M.: Gastroenterology 38, 750, 1960
- DHARIWAL, A.P.S.,
SCALLY, A.V., MEYER, J.,
SUN, D.C.H., JORPES, J.E.
et MUTT, V.: Gastroenterology, 44, 316, 1963
- DREILING, D.A.: J. Mt. Sinai Hosp. 21, 363, 1955
- DREILING, D.A.: J. Mt. Sinai Hosp. Vol. XX No. 6 March,
April 1955, 365
- DREILING, D.A. and H.D. JANOWITZ:
The measurement of pancreatic secretory
function. Ciba Foundation Symposium: The
Exocrine Pancreas, London 1961
- DREWYER, G.E., and JYV, A.C.: Proc. Exp. Biol. Med. 27, 186, 1929
- EDKINS, J.S.: Proc. roy. Soc. B. 76, 376, 1905
- EDKINS, J.S.: J. Physiol. 34, 133, 1906
- EISENBERG, M.M.; WOODWARD, E.R.,
QUINTANA, R., DRAGSTEDT, L.R.:
Gastroenterology 44, 56, 1963

- ELKELES, A.: Lancet 1, 770, 1953
- ELLIOTT, D.W., ENDAHL, G.L.,
KNIERNSCHILD, H.E., GRANT, G.N.,
GOSWITZ, J.T. and ZOLLINGER, R.M.:
Surgery 54, 9, 1963
- FORELL, M.M.: Pankreassyposium (Erlangen 1963)
- FORELL, M.M. und
STAHLHEBER, H.: Klin. Wschr. 42, 14, 675, 15. Juli 1964
- FORELL, M.M., STAHLHEBER, H.
und SCHOLZ, F.: Dtsch. med. Wschr. 25, 1128, 1965
- FRIEDMAN, M.H. et
THOMAS, J.E.: J. Lab. and Clin. Invest. 35, 366, 1950
- GIBIAN, H.: Angewandte Chemie 66, 249, 1954
- GOOR, H.v.: Enzymologia 8, 113, 1940
- GRANT, R.: Amer. J. Physiol. 132, 460, 1941
- GREENLEE, H.B.: Amer. J. Physiol. 190, 396, 1957
- GREGORY, R.A., TRACY, H.J.,
FRENCH, J.M. and SIREUS, W.: Lancet 1, 1045, 1960
- GREGORY, R.A., TRACY, H.J.: Gut. 5, 103, 1964
- GROSSMAN, M.J. et
IVY, J.C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 63, 62, 1946
- GROSSMAN, M.J.: Physiol. Rev. 30, 33, 1950
- GROSSMAN, M.J., JANOWITZ, H.D.,
RALSTON, H., KIM, K.S.: Gastroenterology 12, 133, 49
- GROSSMAN, M.J.,
TRACY, H.J. and GREGORY, R.A.:
Gastroenterology 41, 87, 1961
- HANSKY, J., JANOWITZ, H.D.:
Gastroenterology 46, 182, 1964
- HARPER, A.A. and VASS, C.C.N.:
J. Physiol. 99, 415, 1941
- HARPER, A.A. et RAPES, H.S.:
J. Physiology 102, 115, 1943

- HARPER, A.A. : Gastroenterology 36, 386, 1959
- HARPER, A.A., BLAIR, E.L.
et SCRATCHERD, T.: Ciba Foundation Symposium 1962,
editors De Reuck, A.V.S., Careron, M.P.
- HAVERBECK, B.J.B., DYCE,
BUNDY, H., EDMUNDSON, H.A.:
Amer.J.Med. 29, 424, 1960
- HEINSEN: Die Pankreopathien, akute und chronische
Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, E.Enke Verlag.
Stuttgart 1953
- HENNING, N.: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten, Thieme,
Stuttgart 1956
- HOLLANDER, F.: Fed.Proc. 11, 706, 1952 and D.Birnbaum:
Trans.New York Acad.Sci.Ser. 2, 15, 56, 1953
- HUDDOCK, J. and LAWRENCE, W.:
Surgery 46, 682, 1959
- IVY, A.C.: Northw.Med. 25, 589, 1926
- IVY, A.C., FARREL, J.I. et
LUETH, H.C.; Amer.J.Physiol. 82, 27, 1927
- IVY, A.C.: Physiol.Rev. (Am.) 14, 1, 1934
- JENDRASSIK, L. and R.A.CLEGHORN:
Biochem.Z. 289, 1, 1936
- JORDAN, P.H.Jr. and
PETERSON, N.D.: Ann.Surg. 156, 914, 1962
- JORPES, J.E. et
MUTT, V.: Gastroenterology 36, 377, 1959
- JORPES, J.E. et
MUTT, V.: Ciba Foundation Symposium 1962, ed. De Reuck,
A.V.S., Cameron, M.P.
- KATSCH, G. und
v.FRIEDRICH: Klin.Wschr.I, 212, 1922
- KATSCH, G.: Lehrbuch der Inneren Medizin von Assmann,
V.Bergmann u.a. Springer Verlag 1949

- KATSCH, G.: Kurzgefaßte Diagnostik der Pankreaskrankheiten,
F.Enke, Verlag, Stuttgart 1958
- LAGERLÖF, H.,
NYBERG, A.: Gastroenterology 43, 174, 1962
- KENNENDY, J. A. and HALLENBECK, G. A.:
Gut 4, 48, 1963
- KOMAROV, S. A.: Rev. Canad. Biol. 1, 191, 1942
- KOSAKA, T. and R. K. S. LIM:
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 27, 890, 1930
- LÄUCHLI, P.: Schweiz. med. Wschr. 80, 1332, 1950
- LAMBLING, A., J. J. BERNIER:
Arch. Biol-Med. 32, 3, 1956
- LAMBLING, A. et al.: Arch. Mal. Appar. Dig. 49, 1073, 1960
- LANCET: Lancet 1, 341, 1955
- LANDBOC, CHRISTERSEN and PLUM:
Amer. J. Med. Sc. 215, 17, 1947
- MAHFOUZ, M. and KOCKOWSKI, W.:
Arch. internat. pharmacodyn. 118, 1, 1959
- MOSES, A. M.: J. Mt. Sinai Hosp. 25, 339, 1958
- NOTHMANN, N., WENDT, H.:
Arch. experim. Pathologie und Pharmakologie
168, 49, 1932
- OLBE, L.: Gastroenterology 44, 463, 1963
- OSBORNE, M. P., PERNOKAS, L. N.
and BROWN, M.: New England J. Med. 268, 465, 1963
- PAVLOV, J. P.: The Work of the Digestive Glands p. 117,
English Translation by W. H. Thompson, G. Griffin and
Co. Limited, London 1902
- PASARO, E. and
GROSSMAN, M. J.: Gastroenterology 44, 864, 1963
- PICKARDT, C. A.: Dissertation, München, 1965
- POTJAN, K.: Dtsch. Med. Wschr. 89, 1259, 1964

- REIN, H.M., SCHNEIDER: Physiologie des Menschen, Springer Verlag 1960
Berlin-Göttingen-Heidelberg
- RICHINS, C.A.: Am.J.Physiol. 173, 467, 1953
- RICHMAN, A., LESTER, L.J.,
HOLLANDER, F., DREILING, D.A.:
Gastroenterology 26, 210, 1954
- ROGERS, H.M.: J.A.M.A. 130, 22, 1946
- SCHIFFREN, M.J.: Amer.J.Physiol. 135, 660, 1942
- SCHÖN, H., RÄSSLER,
HENNING, H.: Klin.Wschr. 39, 217, 1961
- SCRIBNER, B.H. and
CAILLOUETTE, J.C.: J.Amer.Med.Ass. 155, 644, 1954
- STÖRMER: Postdysenterische Magen-Darmerkankungen,
Bericht über die 3. Arbeitstagung Ost d. berat.
Fachärzte, Mai 1943, 142
- THOMAS, J.E.: Physiology of the External Secretion of the
Pancreas. Transact.New. York Acad.Scie.
Ser.II 14, 310, 1952
- VOLHARD, Fr.: Münch.med.Wschr. II, 2129, 1903
- WHITE, T.T., LUNDH, G.
and MAGEE, D.F.: Amer.J.Physiol. 198, 725, 1960
- WHITE, T.T., Mc.ALEXANDER
and MAGEE, D.F.: Gastroenterology 44, 48, 1963
- ZOLLINGER, R.M. and
ELLISON, E.H.: Ann.Surg. 142, 709, 1955
- ZOLLINGER, R.M. and
CRAIG, T.V.: Amer.J.Surg. 99, 424, 1960

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

S	Sekretin
C	Cecekin
S/C	Sekretin/Cecekin
SCI	erste 20' Fraktion nach S/C
SCII	zweite 20' Fraktion nach S/C
SCIII	dritte 20' Fraktion nach S/C
SCIV	vierte 20' Fraktion nach S/C
SI	erste 20' Fraktion nach S
SII	zweite 20' Fraktion nach S
SIII	dritte 20' Fraktion nach S
SIV	vierte 20' Fraktion nach S

L E B E N S L A U F

Am 25.7.1941 wurde ich in Freiburg/Breisgau als zweites Kind des Chemikers Dr. Georg Demmler und seiner Frau Anne Demmler geboren.

1947 - 1951 besuchte ich in Stuttgart-Vaihingen die Volksschule. Dann trat ich ins Karlsgymnasium/Stuttgart über, Januar 1954 in die Luitpold-Oberrealschule/Wasserburg am Inn. Dort erwarb ich am 13. Juli 1960 das Zeugnis der Reife.

Im Wintersemester 1960/61 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Medizin. Hier legte ich im Sommersemester 1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Wintersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung ab.

Mein erstes klinisches Semester belegte ich im Sommer 1963 an der Universität Wien, die folgenden fünf klinischen Semester an der Universität München. Dort beendete ich am 30.6.1966 das Medizinische Staatsexamen.

Die mündliche Prüfung der Promotion fand am 5.7.1966 statt.

